

Fra rullestol til Ekebergsletta

Hva er den beste behandlingen for kronisk
tretthetssyndrom?



PROSJEKTOPPGAVE

Lilia V. Poptodorova

Veileder: Egil W. Martinsen

DET MEDISINSKE FAKULTETET,

UNIVERSITETET I OSLO

30.oktober.2009

Antall ord: 12637

Innhold

ABSTRACT.....	3
Background.....	3
Objective.....	3
Methods	3
Results	3
Conclusion	3
INNLEDNING.....	4
BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA	4
HVA ER CFS?	4
Forhistorie, begreper og definisjoner	4
Hva er så CFS og hvilke plager har pasientene? Etiologi.....	6
Diagnostiske kriterier	8
Begreper mest brukt i Norge	9
FOREKOMST AV CFS.....	9
BEHANDLING	10
Forskjellen mellom CBT, GET og pacing	10
FORSKNINGSSPØRSMÅL.....	11
HENSIKT MED OPPGAVEN	11
METODE	11
RESULTATER	12
DISKUSJON	18
OPPSUMMERING AV HOVEDFUNN.....	18
DISKUSJON AV HOVEDFUNN MOT ANNEN LITTERATUR.....	20
METODEMESSIGE SVAKHETER MED OPPGAVEN.....	23
KONSEKVENSER FOR KLINISK PRAKSIS OG FRAMTIDIG FORSKNING	24
KONKLUSJON.....	25
ETTERORD	25
REFERANSER.....	25

ABSTRACT

Background

Chronic fatigue syndrome (CFS)/ myalgic encephalopathy (ME), has attracted considerable attention in recent decades in the media, research world and clinical practice. Cognitive behavior therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) have been most intensively studied, but there are still a lot of unanswered questions about the treatment of CFS/ME.

Objective

The aim is to study the effect of GET, pacing and CBT on CFS/ME patients in all ages.

Methods

A systematic literature search of randomized controlled trials was carried out using Cochrane Library, PubMed and PsycINFO. The search was limited to last 5 years.

Results

CBT and GET are still the only interventions found to be effective in the treatment of CFS/ME patients. CBT given as group therapy, individual therapy or guided self-instruction can be effective for adults when it comes to fatigue, functional disability in all domains, illness perception, clinical global impression and clinically significant improvement. The effect on physical functioning and depressive symptoms is however insecure, and there is no documented effect on cognitive deficits and quality of life. The treatment effect is less than the half for patients with more severe CFS (SIP8 > 1 SD over mean), and those patients therefore should be referred directly to a specialist in CBT. However it is uncertain whether individual CBT gives better results than group CBT. The effect of CBT seems to increase even further with the addition of mirtazapine and the administration sequence seems to be of importance with the “12 weeks CBT followed by 12 weeks mirtazapine” as the best one. When it comes to adolescents, CBT after two protocols is effective treatment of fatigue, physical functioning, school attendance, some self-reported additional symptoms and clinically significant improvement. Several factors are thought to influence the treatment result, such as for example passive activity pattern, symptom focusing and type of diagnosis (CDC-1994 has worse prognosis than Oxford criteria), while others like treatment duration are less important. GET can be effective treatment for CFS patients having fatigue and clinical global improvement in mind, but it is insecure whether it improves physical functioning. The mechanism of improvement seems to be psychological in the form of reduced symptom focusing and increased ability to exert oneself rather than physiological.

Conclusion

CBT and GET are still the only interventions found effective in the treatment of CFS/ME. Further research is however needed as not everyone recovers after either CBT or GET, there is lack of studies for the effect of GET on adolescents, and there is total lack of documentation for the sickest patients that cannot come to treatment. Standardization of diagnostic criteria and outcome measures is also needed.

INNLEDNING

BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA

“In the depths of winter, I finally found there was in me an invincible summer.” - Albert Camus, forfatter

Kronisk utmattelsessyndrom (CFS), også kjent som myalgisk encefalopati (ME), har blitt viet stor oppmerksomhet de siste tiårene i både media, forskningsverden og den kliniske virksomhet. Til tross for det, viser det seg at denne tilstanden av uforklarlig overveldende psykisk og fysisk utmatning, som ikke blir bedre av hvile, er vanskelig avgrensbar mot andre psykiatriske lidelser, som for eksempel somatoforme lidelser som fibromyalgi og stemningslidelser, og det mangler konsensus blant fagfolk, både når det gjelder definisjon, diagnostiske kriterier, etiologi, utredning og behandling. Med tanke på dette, trygdens krav å skille mellom somatiske (“ekte”) og funksjonelle (“uekte”) sykdommer, og tilstandens invalidiserende natur for de som blir sterkest rammet, er det klart at det snarest ønskes tiltak som skal kaste lys over tilstandens natur og behandling. Flere studier angående behandlingen av CFS/ME har blitt gjort de siste årene. Forskjellige former for behandling (kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi, medikamentell, immunmodulerende, kosttilskudd, alternativ, osv) har blitt prøvd ut, men mens effekten på de fleste behandlingsformer har vist seg å være usikker, har kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert treningsterapi (GET) vist signifikant effekt i flere studier og er dermed de eneste intervensjonene som er funnet å være nyttige (1). Et problem er imidlertid at det er svært få studier som har undersøkt effekt av behandling hos barn og ungdom med CFS, og det er ingen studier som har undersøkt effekt av behandling hos de aller sykeste(1).

HVA ER CFS?

Forhistorie, begreper og definisjoner

CFS/ME er ikke en nyoppstått tilstand, og man kan finne flere tilstander med liknende klinisk bilde bakover i tiden, men det råder usikkerhet om disse historiske tilfellene er det samme som i dag kalles CFS/ME, siden de historiske kildene ikke utelukker andre aktuelle differensialdiagnoser av psykisk eller somatisk karakter (2). Et eksempel er en tilstand kalt *febricula*, som ble beskrevet tidlig på 1750 tallet. Den sporadiske formen av et liknende sykdomsbilde ble også beskrevet senere i 1869 av Beard og Van Deusen, som uavhengig av hverandre introduserte begrepet *nevrasteni* (3). Den amerikanske nevrologen George Beard brukte diagnosen for plager forårsaket av utmattelse og svakhet i nervecellene, noe man mente kunne skyldes ulike former for belastninger (2). Epidemisk opptreden av utmattelsestilfeller i en befolkning har også vært beskrevet i Los Angeles, London og Island i perioden 1934-1955. Tilstanden ble i Island kalt *Akureyri-syken*, etter byen hvor den først opptrådte, og man prøvde å finne årsak uten å lykkes.

Epidemisk opptreden av utmattelsestilfeller i USA i 1980-årene ble årsaken til at Centers for Disease Control (CDC) oppnevnte en arbeidsgruppe i et forsøk på å definere denne tilstanden for forskningsformål under det beskrivende navnet *chronic fatigue syndrome* (3). De hadde altså fått oppdraget å definere det som allerede i 1956 hadde fått betegnelsen *benign myalgic encephalomyelitis* i *The Lancet*, etter epidemisk utbrudd av en mulig ny klinisk entitet i flere verdensdeler. Ordet *benign* utelates ofte, siden tilstanden har lav dødelighet. Definisjonen er senere blitt kalt *CDC-definisjonen* av

1988 (CDC-1988) eller *Holmes-definisjonen*. Holmes-gruppen tolket tilstanden som en form for kronisk mononukleose og kalte det først *chronic Epstein-Barr virus syndrome*, mens betegnelsen *myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome* kom senere i bruk. Derfor er det kliniske bilde etter Holmes-kriteriene preget av mononukleose liknende symptomer og funn, som lavgradig feber og lymfeknutesvulst. I Skandinavia ble begrepet *chronic fatigue syndrome* oversatt til *kronisk tretthetssyndrom*, som er imidlertid et noe uheldig navn. I følge forfatteren til artikkelen dekker *tretthet* ikke fullstendig symptomet *fatigue*, som brukes her for sykelig utmattelse og opptrer sammen med *fatigability* – økt trettbarhet – og en rekke andre symptomer og tegn. Mange foretrekker også å bruke den mer nøytrale begrepet *myalgisk encefalopati* framfor *myalgisk encefalomyelitis*, siden man ikke har funnet noen sikker årsak og de underliggende patofysiologiske mekanismene er fortsatt ukjente.

I 1991 offentliggjorde en gruppe psykosomatikere en helt ny forskningsdefinisjon av *chronic fatigue syndrome*, de såkalte *Oxford kriteriene* (3). De ønsket å undersøke de psykiske aspekter ved *fatigue* uten påvist organisk sykdom ved å inkludere pasienter med depresjon og angst i sine materialer. De foretrekker også å beskrive forholdet mellom subjektiv *fatigue* og *aktivitet/handling* framfor å bruke uttrykket *trettbarhet (fatigability)* ved aktivitet/belastning med reduksjon i funksjonsnivået på minst 50 %. Dette er et objektiv/observerbart funn, som står helt sentralt i Holmes-definisjonen fra 1988 og er ledsaget av subjektiv *fatigue* samt en rekke andre symptomer og tegn. Ifølge Oxford-kriteriene er *mental fatigue* et uttrykk for nedsatt motivasjon og oppmerksomhet, mens *fysisk fatigue* står for en følelse av manglende kraft eller energi ofte følt i muskulaturen. *Fatigue* etter Oxford kriteriene er med andre ord et helt annet fenomen, og kan derfor ikke oversettes med *tretthet* eller *utmattelse* (3).

I 1994 reviderte Center for Disease Control definisjonen av *chronic fatigue syndrome* under ledelse av Fukuda. De nye kriteriene ble kalt *Fukuda eller CDC-1994 kriterier* (3). Fukuda kriteriene baseres utelukkende på subjektive symptomer, med *fatigue* som hovedplage, men til forskjell fra Oxford-kriteriene er *fatigue* ikke uttrykk for motivasjonssvikt. Fukuda diagnosen krever utelukkelse av alle kjente fysiske og psykiske lidelser, overvekt, rusbruk og *G93.3 tretthetssyndrom etter virusinfeksjon*, med unntak av *F48.0 nevrasteni*.

Verdens Helseorganisasjon (WHO) har i ICD-10 klassifisert *benign myalgisk encefalomyelitis* som *G93.3 postviralt utmattelsessyndrom*, altså som en nevrologisk lidelse, men det er ikke gitt kriterier (3). WHO har på lignende måte klassifisert *F48.0 nevrasteni* som en form for nevrose, og denne diagnosen utelukker *G93.3 tretthetssyndrom etter virusinfeksjon*. Som allerede skrevet pasienter med *F48.0 nevrasteni* kan få diagnosen *chronic fatigue syndrome* etter Fukuda-kriteriene.

I Norsk Elektronisk Legehåndbok (1, 3) har de valgt å slå sammen *F48.0 nevrasteni* og *G93.3 postviralt utmattelsessyndrom* til *F48.0/G93.3 kronisk tretthetssyndrom*.

I en rapport fra Kunnskapscenteret understreker forfatterne at *CDC-1994/Fukuda-kriteriene* har siden de ble utarbeidet vært i omfattende bruk innen forskningen på dette området, og at de fleste undersøkelsene som ligger til grunn for konklusjonen i rapporten bygger på *CDC-1994* (2). Også i forhold til barn og unge er de hyppigst brukte kriterier, til tross for at en god del pediatere finner kravet om seks måneders varighet urimelig. De har imidlertid valgt å bruke begrepet *myalgisk encefalopati (ME)* synonymt med begrepet *kronisk utmattelsessyndrom (CFS)*, til tross for at noen fagfolk mener at de to begrepene ikke er synonymer med hverandre og at ME bør beholdes en bestemt undergruppe, som

igjen korresponderer med et av de hyppigst benyttede diagnosekriteriene (altså CDC-1994). Disse fagfolkene hevder videre at denne undergruppen karakteriseres med spesifikke årsaksmessige og patofysiologiske forhold, og at nevrasteni betegner et sykdomsbilde distinkt forskjellig fra ME. Forfatterne til rapporten fra Kunnskapssenteret har imidlertid ikke funnet nok grunnlag for en slik subgruppering.

I tillegg finnes det *australske kriterier* fra 1990 og *canadiske kriterier* fra 2003 (2). Disse ligner mer eller mindre på CDC-1994.

For å illustrere hvor stor mangfold av begreper og definisjoner finnes på dette feltet, vil nok et begrep bli nevnt, nemlig *burnout*. Begrepet ble introdusert på slutten av 1960-tallet og betegnet en form for fysisk og psykisk (emosjonell og mental) utmatning relatert til stress på arbeidsplassen (4). Det er særlig mennesker i yrker med mye kontakt med andre mennesker som blir rammet, som for eksempel leger, sykepleiere, prester, lærere osv. Senere ble begrepet utvidet til å inkludere all slags langvarig stress (både merkbar og upåviselig) og ikke bare arbeidsrelatert stress. Det finnes videre flere definisjoner av *burnout* avhengig av om man ser på begrepet som en tilstand eller en prosess, osv. Til forskjell fra *burnout* savnes det i definisjonen til *neurasteni* og *kronisk tretthetssyndrom* en kobling til stressende omstendigheter, samt tap av empati, dysfunksjonelle holdninger i arbeid og følelse av nedsatt arbeidsprestasjon. I tillegg er den psykiske symptomatologien mye mer fremtredende ved *neurasteni* og *burnout* enn ved *kronisk tretthetssyndrom*, der somatiske symptomer dominerer det kliniske bilde. *Neurasteni* er derfor den psykiatriske diagnosen som ligger nærmest begrepet *burnout*, og samstemmigheten øker hvis *neurasteni* diagnosen suppleres med tillegget *arbeidsrelatert*. Forfatterne understrekker også symptomoverlappingen som finnes mellom *neurasteni/ kronisk tretthetssyndrom/burnout* og depressive lidelser, angstlidelser og andre somatoforme lidelser.

Til å oppsummere så finnes det et ganske stort antall ulike betegnelser, definisjoner og diagnostiske kriterier for *kronisk tretthetssyndrom*. I noen av dem står de objektive, observerbare kliniske funn helt sentralt, og *Holmes-definisjonen* eller *CDC-definisjonen fra 1988* er et slikt eksempel. I *Oxford-kriteriene*, *Fukuda/ CDC-1994 kriteriene*, og *F48.0 nevrasteni* definisjonen av WHO er det de subjektive symptomene som står helt sentralt. Selv om Fukuda-kriteriene ikke forutsetter utelukkelse av nevrasteni, så er disse tre typer kriterier ikke helt det samme. Felles for alle disse ulike kriterier er imidlertid uvissheten angående etiologi til forskjell fra *burnout* og *postviralt tretthetssyndrom*, hvor det er klar kobling til henholdsvis stress og virusinfeksjon.

Et interessant moment er at Rikstrygdeverket forankrer sin diagnose i CDC-1988 definisjonen av *chronic fatigue syndrome*, som i ICD-10 kalles *G93.3 benign myalgic encephalomyelitis/ post viral fatigue syndrome* (3).

Hva er så CFS og hvilke plager har pasientene? Etiologi.

Tilsanden kan starte brått etter gjennomgått infeksjon eller utvikle seg gradvis. CFS pasienters hovedplage er en uvanlig sterk, kvalitativt annerledes enn ordinær tretthet og langvarig følelse av fysisk og mental utmattelse eller energisvikt, som hemmer dagliglivets funksjoner (inkludert jobb, studier, sosiale og personlige aktiviteter) og som har vart i minst seks måneder (1). Den forverres av de minste fysiske og mentale anstrengelser, lettes bare i liten grad av søvn og hvile, og skyldes ikke veldefinerte psykiske eller fysiske sykdommer. Symptomenes intensitetsgrad svinger (selv om at den også kan være

konstant hos noen), kan ikke forutsis og er urimelige i forhold til anstrengelsene som utløser den. Noen av pasientene kan bli så syke at de blir rullestol- eller sengebundet, klarer ikke å komme seg til en behandler, er fullstendig ute av stand til å ta vare på seg selv og trenger hjelp for de mest basale og nødvendige livsfunksjoner, som for eksempel ta til seg mat og drikke og ta hånd om personlig hygiene. Pasientene har dessuten ofte tilleggssymptomer. De kan ha vondt i hodet og problemer med balansen, være svimle, ha feberfølelse eller abnorm varme- eller kuldefølelse, søvnproblemer, mageplager og myalgi. Noen kan være lukt-, lys- og lyd- ømfintlige, og mange sliter med konsentrasjonen og hukommelsen, og har vansker med å innlære nye kunnskaper og ferdigheter. Noen kan også ha ømme cervikale eller aksillære lymfeknuter. Disse tilleggssymptomene er nyoppståtte og har ikke vært til stede før utmattelsen debuterte. Pasientens plager har vanligvis store personlige, sosiale og økonomiske konsekvenser, fører ofte til isolasjon, og er en stor belastning for pasientens pårørende. Diagnosen stilles på bakgrunn av anamnesen, og utelukkelse av andre psykiatriske og somatiske diagnoser ved hjelp av den kliniske undersøkelsen og enkelte supplerende undersøkelser. Dette er altså en eksklusjonsdiagnose, og det finnes ingen tilleggsundersøkelse som kan bekrefte diagnosen CFS/ME. Ved den kliniske undersøkelsen er det viktig å måle blodtrykket, vurdere kognitive funksjoner (ved hjelp av Mini Mental Status eller nevropsykologiske undersøkelser) og utelukke psykiatrisk lidelse. Relevante supplerende undersøkelser, som fastlegen kan bestille i første omgang, er Hb, differensialtelling, SR, elektrolytter, kalsium, fosfat, fastende blodglukose, kreatinin, lever- og tyroidea prøver, antinukleære antistoffer, s-jern, ferritin, TIBC, lipider og urinanalyse/ urinstix. Eventuelt kunne også kortisol (spyttprøve eller serumkortisol), revmatoid faktor, immunglobulinnivå, mononukleose antistoffer, borrelia serologi og HIV-antistoffer måles i situasjonen hvor dette vurderes som klinisk relevant. Ellers foretas ytterligere undersøkelser individuelt etter pasientens tilstand og med tanke på differensial diagnoser. Vurdering av predisponerende og vedlikeholdende faktorer, samt funksjon er også viktig. Videre er det aktuelt med henvisning til utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten.

Når det gjelder etiologi og patogenese, så har det blitt foreslått blant annet infeksjon, immunaktivering av ukjent årsak, autonom ustabilitet (ortostatisk hypotensjon), hormonelle forstyrrelser (især endret binyrebarkfunksjon), genetiske forhold, hjerneskade, somatisk sykdom, muskellidelse og psykosomatisk eller psykisk lidelse, men man har ikke lyktes med å finne noen enkelt årsak, og det menes å være flere årsaksfaktorer – både biologiske, psykologiske og sosiale – som sammen fører til utvikling av CFS (1, 5). Man snakker dessuten om både disponerende (for eksempel, genetiske forhold, personlighet, livsstil, sårbarhet), utløsende (for eksempel, akutt psykisk eller fysisk stress, infeksjon) og vedlikeholdende (for eksempel, sykdomsoppfatning, symptoms fokusering og følelse av manglende kontroll over plagene) faktorer, av hvilke de siste spiller en viktig rolle i behandlingen. I en selvveiledning for ungdommer (6) påpekes det at ingen vet eksakt hvordan tilstanden oppstår, men at det kan begynne som stressende situasjon eller sykdom, som fører til tretthet og redusert aktivitet. Dette fører videre til muskelsvakhet med myalgi og redusert tilbakestrøm av blod til hjerte og hjerne som sammen med forstyrret døgnrytme (eller "kroppsklokke") gir svimmelhet og de andre symptomer ved CFS. Alt dette sammen med andre vedlikeholdende faktorer som aktivitetsunngåelse, underestimering av daglig aktivitet ("being too tough on yourself"), symptomfokusering, frustrasjon over mangelen på kontroll over tilstanden, bekymringer angående skole og sosial isolasjon og lav selvfølelse som følge av den fører til enda større aktivitetsunngåelse og symptoms forsterkning i en ond sirkel, som hindrer tilheling. I en svensk artikkel

(4) understrekkes det at alle opplever stress, men at noen utvikler *utbrenthet* (langvarig stressrelatert utmattelse), kan skyldes ubalanse mellom individets forventninger, sårbarhet og overlevelsesseressurser/-strategier, og virkeligheten, samt faktorer i arbeidssituasjonen, osv.

Diagnostiske kriterier

Oxford – 1991: Hovedsymptomet er alvorlig, invalidiserende utmattelse, som rammer fysisk og mental funksjon, har vært til stede i minst seks måneder og i minst halvparten av tiden, og kan ledsages av andre symptomer, særlig myalgi, humør- og søvnforstyrrelser (2). Kriteriene krever utelukkelse av medisinske tilstander som kan forårsake utmattelse, samt påvist organisk hjernesykdom og pågående psykiske lidelser som schizofreni, manisk depressiv sykdom, stoffmisbruk eller spiseforstyrrelser. Andre psykiske lidelser inkludert depressiv sykdom, angstlidelser og hyperventileringssyndrom trenger ikke å være grunner til eksklusjon. CFS er et syndrom som har klar begynnelse, men er ikke livslang.

CDC – 1994/Fukuda-kriteriene: Hovedsymptomet er utmattelse som er medisinsk uforklarlig, gjennomgripende, vedvarende eller tilbakevendende kronisk utmattelse, som har vart i minst seks påfølgende måneder, er nyoppstått eller har en klar begynnelse (dvs. har ikke vært til stede hele livet), ikke skyldes pågående anstrengelse, ikke bedres etter hvile, og fører til betydelig reduksjon av arbeidsmessige-, utdanningsmessige-, sosiale-, personlige- eller fritidsaktiviteter (2). Denne er ledsaget av minst fire av følgende tilleggssymptomer, som ikke har oppstått før selve utmattelsen (dvs. også er nyoppståtte og har kommet samtidig med utmattelsesfølelsen), og som har vedvart eller vært tilbakevendende over en periode på minst seks måneder – selvrapportert nedsatt nærhukommelse eller konsentrasjonsvansker førende til betydelig reduksjon av yrkesmessige, utdanningsmessige, sosiale og personlige aktiviteter, sår hals, ømme lymfeknuter på halsen eller i armhulen, myalgi, smerter i flere ledd uten rødhet eller hevelse, hodepine av ny type/ mønster/ styrke, plagene bedres ikke etter søvn, anstrengelsesutløst sykdomsfølelse som varer lenger enn 24 timer. Det kreves utelukkelse av aktuelle medisinske og psykiske tilstander, som kan gi liknende klinisk bilde – f.eks. hypotyreose, søvnapne, narkolepsi, medikamentbivirkninger, kreft, hepatitt, andre virus infeksjoner, alvorlig eller melankolisk depresjon, bipolare lidelser, schizofreni, psykose, demens, alkohol- og rusmisbruk, spiseforstyrrelser som bulimia nervosa og anorexia, alvorlig overvekt. Det er mange fellestrekk mellom CDC-1994 og Oxford kriteriene fra 1991 (2). Hovedforskjellen mellom de to går imidlertid på at CDC-1994 tar med mange kroppslige/ fysiske symptomer, mens Oxford-kriteriene legger vekt på mental utmattelse og godtar forskjellige symptomer på psykisk lidelse.

Neurasteni (ICD-10, F48.0): Denne lidelsen karakteriseres av stor variasjon mellom forskjellige kulturer (7). Den kan ytre seg med psykisk tretthet som oppstår som følge av psykiske anstrengelser og karakteriseres av plagsomme distraherende tanker eller minner, nedsatt konsentrasjon og generelt ineffektiv tenkning. Eller den kan ytre seg med anstrengelsesutløst kroppslig/ fysisk utmattelse og svakhet ledsaget av muskelspenninger, myalgi eller problemer med å slappe av. Ved begge typer forekommer det ofte andre kroppslige plager som svimmelhet, tensjonshodepine, generell ustabilitetsfølelse. Søvnforstyrrelser og hypersomni kan forekomme. Bekymring over redusert psykisk og legemlig trivsel og velvære, irritabilitet, anhedoni og mildere angst og depresjon, sees ofte. For å stille diagnosen bør pasienten ha vedvarende bekymring over økt mental eller fysisk tretthet/ svakhet og nedsatt psykisk og kroppslig effektivitet etter minimale psykiske eller fysiske anstrengelser, samt minst

to av symptomene muskelspenninger og myalgi, svimmelhet, tensjonshodepine, søvnforstyrrelser, problemer med å slappe av, irritabilitet, dyspepsi. Videre bør ledsagende autonome eller depressive plager ikke være sterke eller langvarige nok for at en annen diagnose i denne klassen kan stilles. Diagnosen inkluderer tretthetssyndrom. Andre lidelser som depresjon, anst, asteni (R53), utbrenthet (Z73.0), uvelhet og tretthet (R53), tretthetssyndrom etter virusinfeksjon (G93.3) og psykasteni (F48.8) bør utelukkes. Til forskjell fra *neurasteni* er legemlige plager og bekymring over kroppslig sykdom de mest fremtredende symptomer ved *somatoforme lidelser*. Det understrekkes også at hvis *neurasteni* etter influensa, infeksjøs mononukleose, virushepatitt eller en annen fysisk sykdom, skal diagnosen for denne også registreres. I en svensk artikkel står det at varigheten av symptomene skal være minst tre måneder for å stille diagnosen *neurasteni* (4).

Begreper mest brukt i Norge

Som allerede nevnt finnes det mange ulike betegnelser for CFS som ofte brukes synonymt med hverandre – *nevrasteni*, *myalgisk encefalopati (ME)*, *myalgisk encefalomyelitis (ME)*, *postviralt tretthetssyndrom (PVT)*, *kronisk tretthetssyndrom*, *kronisk utmattelsessyndrom*, *kronisk utmattelses- & fibromyalgisyndrom*, *infeksjøs mononukleoselignende syndrom*, *kronisk utmattelses- & immundysfunksjonssyndrom* (1, 2). "Kronisk utmattelsessyndrom (CFS)" etter CDC-1994 kriteriene for forskningsformål er mer nøytral med hensyn til tilstandens etiologi og patologi og er betegnelsen som brukes som regel for denne tilstanden i den medisinske faglitteraturen både i Norge og internasjonalt. En annen alternativ oversettelse på norsk er "kronisk tretthetssyndrom", men en del fagfolk mener at den ikke dekker symptomet "fatigue", som beskrives bedre med "sykelig utmattelse" (3). Begrepet "invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom" er forbeholdt for pasienter som er spesielt kraftig rammet (1, 2). Betegnelsen "myalgisk encefalopati (ME)", som er også forholdsvis årsaksnøytral, brukes ofte både av pasientene og enkelte fagfolk, og forfatterne av rapporten fra Kunnskapssenteret har valgt å bruke den synonymt med CFS. Andre brukte betegnelser i Norge er "F48.0 neurasteni" og "G93.3 postviralt kronisk utmattelsessyndrom". Den første er i ICD-10 klassifisert som nevrotisk lidelse, altså en psykiatrisk diagnose, mens den andre er klassifisert som hjernelidelse, altså en nevrologisk diagnose.

FOREKOMST AV CFS

Det er sprikende prevalenstall i litteraturen som omhandler CFS, noe som gjerne kan tilskrives mangfoldet av ulike betegnelser, ikke minst diagnostiske kriterier, og ulikhet i studiepopulasjoner.

Kronisk tretthet som isolert diagnose utgjør 1-3 % av alle henvendelser i allmennpraksis (1) og er et vanlig symptom blant den norske befolkning med en prevalens på hele 11.4 % (8). Imidlertid har de fleste pasienter med kronisk tretthet ikke CFS siden prevalenstallene for CFS angis til å være 0.2-2.6 % (8). I en amerikansk rapport angis prevalensen til 1-3 %, mens ifølge en britisk rapport er den 0.2-0.4 %, noe som ville tilsvare 9000-18000 personer i den norske befolkningen (2). Insidensen i førstelinjetjenesten er rundt 0.4 % per år. Når det gjelder prevalensen blant barn og unge, er tallene enda mer usikre. I australske forhold har prevalensen blitt angitt til 5.5 tilfeller per 100 000 under 10 år, og 48 per 100 000 for aldersgruppen mellom 10 og 17 år. Overført til norske forhold ville dette bety at rundt 300 barn og unge til en hver tid er rammet.

Forekomsten er hyppigere blant kvinner (75 %) og sjeldnere blant barn og ungdommer, med en gjennomsnittsalder for sykdomsdebut mellom 29 og 35 år (1). Ifølge Malt (5) er forekomsten av CFS like

hyppig i ulike sosiale lag og etniske grupper, men norsk elektronisk legehåndbok (1) understreker mangelen på konsensus på dette området og at andre kilder angir prevalensen til å være høyere blant personer med lavere utdanning og yrkesmessig status eller minoritetsbakgrunn.

BEHANDLING

Hovedmålet med behandlingen er å lindre subjektive symptomer som utmattelsesfølelsen, øke aktivitetsnivået og bedre livskvaliteten til pasientene (1). Flere behandlingsformer har blitt vitenskapelig undersøkt – kognitiv atferdsterapi, gradert treningsterapi, medikamentell behandling blant annet i form av immunmodulerende behandling, samt kosttilskudd og alternativ behandling. Av disse er kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi de eneste intervensjonene som har vist signifikant effekt i flere primærstudier og synes å være til nytte. Et problem er imidlertid at det er *få* studier gjort på barn og ungdom, og *ingen* – på de aller sykeste som ikke kan komme seg til behandling. Mens det er sannsynlig å anta at resultatene fra studier gjort på voksne med CFS kan overføres til barn, så er det usikkert om de kan overføres til pasientene som er hardest rammet.

Kognitiv atferdsterapi har blitt funnet å forbedre *livskvalitet* og *fysisk funksjon*, mens det råder usikkerhet om den også påvirker *mental helse* (1). Når det gjelder gradert treningsterapi har studiene vist stort frafall, især når det ble brukt trening med høy intensitet. Gradert treningsterapi har ellers vist å minske *utmattelsesfølelsen* i flere studier, men påvirker ikke *livskvalitet* eller *depresjon*. Forskjellige medikamenter har blitt prøvd ut, blant annet *antidepressiver som mirtazapin, metylfenidat, aciklovir, nystatin, kortikosteroider, antikolinergika, veksthormon, NADH* og *immunterapi*, men kvaliteten på studiene er lav. Konklusjonen er at medikamentell behandling ikke anbefales hvis det ikke foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter, og at effekten av immunmodulerende behandling er usikker og relatert til serøse bivirkninger. Effekten av kosttilskudd og alternativ behandling har også vist seg å være usikker. I tillegg har kvaliteten på lege-pasient forholdet betydning. Mens forskjellige, motstridende fortolkninger av årsak og behandling hos henholdsvis pasient og lege synes å være et hinder, så er åpen dialog om utredning og behandling meget viktig.

I Norge deles behandlingen i tre aspekter – egenbehandling, medikamentell behandling og annen behandling i form av kognitiv atferdsterapi eller gradert treningsterapi (1). Som en del av egenbehandlingen oppmuntres pasientene til varsom trening og frarådes langvarig hvile, som har negativt effekt på CFS. Mens fysisk trening med for stor belastning kan forverre pasientens symptomer, så har den ingen skadelige effekter som pasienter flest tror. Som allerede nevnt er medikamentell behandling ikke anbefalt så lenge det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med medikamenter. Antidepressiver har ingen effekt på CFS uten at det er depresjon til stedet. Et unntak er en norsk studie som har vist god effekt av mirtazapin når den gis etter behandlingsperiode med kognitiv terapi. Også et amfetaminderivat, metylfenidat, skal ha vist bedre effekt enn placebo i en annen studie. Imidlertid har ingen av de andre ovenfor nevnte legemidlene vist signifikant effekt i studier gjort.

Forskjellen mellom CBT, GET og pacing

Kognitiv atferdsterapi (CBT) har som mål å modifisere pasientenes uheldige tanker og oppfatninger om lidelsen, som vedlikeholder deres symptomer og hindrer helbredelse, og den har mindre fokus på behandling av selve årsaken til tilstanden (1, 9). Den sikter også på å modifisere atferdsmessige respons,

som omfatter hvile, søvn og aktivitet, hjelpe pasientene å finne en balanse mellom disse og lære dem hvordan å kontrollere symptomene. Videre omfatter behandlingen føring av aktivitetsdagbok, målsetting og planlegging av rehabilitering, returnering til arbeid/skole og gjenopptakelse av andre personlige aktiviteter, og ofte inkluderer også en form for gradert treningsterapi (GET). Det er viktig å formidle tro til pasientene at de kan bli helt friske og hjelpe dem å tro selv på det. CBT ledet av ikke-eksperter viser noe svakere effekt enn en slik terapi utført av spesialister (1).

Gradert treningsterapi (GET) – en atferdsbasert terapi også kalt "graded aerobic exercise" (GAE) – blir ofte inkludert som en del av CBT (10). CFS forklares ved hjelp av den biopsykososiale modellen som en ond sirkel av "aktivitetsreduksjon, dårlig fysisk form, symptomer, depresjon og tro på at en er syk". Det er ikke farlig for disse pasientene å være fysisk aktive, tvert imot kommer de til å bli bedre i det lange forløp, og målet med behandlingen er derfor å hjelpe dem å endre sine negative holdninger til aktivitet, gradvis øke sin aktivitet og gjenopprette god fysisk kondisjon, utholdenhet (aerob kapasitet) og selvtilit med hensyn til evnen til fysisk aktivitet (1, 10, 11). GET er skreddersydd etter den enkelte pasientens tilstand, men den har plan og klare mål om å øke gradvis aktivitetsnivået. Pasienten får en individuell plan hvor initial intensitet settes på et nivå som er trygt og som det er usannsynlig at vil forverre hans symptomer, og treningen utføres under veiledning med fokus på å nå men ikke overskride målet. Man lærer på en måte å gjøre ting ferdig, selv om man ikke nødvendigvis føler at det er bra nok. Til forskjell fra GET er **pacing** basert på oppfatningen at noe er galt, at man bør høre på sine kroppslige signaler og justere sin aktivitetsnivå etter dem for å unngå tilbakefall (10). Med tiden kan de bli bedre ved at de ikke lenger overanstrenger seg og blir syk, og de kan faktisk finne ut at de kan klare mer av fysisk aktivitet og dermed øker sitt aktivitetsnivå.

FORSKNINGSSPØRSMÅL

Hva er effekten av gradert trening, pacing og kognitiv atferdsterapi ved CFS?

HENSIKT MED OPPGAVEN

Målet med denne litteraturstudien er å oppsummere all primærforskning fra de siste fem årene som beskriver effekt av gradert treningsterapi (GET), pacing og kognitiv atferdsterapi (CBT) for CFS/ME, slik tilstanden er definert etter CDC-1994 kriteriene og eventuelt andre kriterier unntatt burnout.

METODE

Jeg foretok et søk i Cochrane Library, Pubmed og PsycINFO siste gang i september 2009, med søkeordene ("chronic fatigue syndrome" OR "neurasthenia") AND ("cognitive behavior therapy" OR "exercise therapy"¹ OR "graded exercise therapy" OR "pacing"). Av disse var "chronic fatigue syndrome" og "neurasthenia" emneord (MeSH term eller Subject heading), som ble utvidet (explode) og utgjorde hovedinnholdet i artiklene (Major Topic eller Focus). "Cognitive behavior therapy" og "exercise therapy"

¹ "exercise therapy" var emneordet (MeSH term) i PubMed og Cochrane Library, mens emneordet i PsycINFO var "exercise" (Subject heading)

var også emneord, men de ble kun utvidet. Dette ga 51 treff i Cochrane Library, 223 – i PubMed og 87 – i PsycINFO. Videre begrenset jeg søkeresultatet til siste fem år og inkluderte kun RCT-studier, og da fikk jeg 12 primærstudier i Cochrane Library, 12 – i PubMed og 10 – i PsycINFO. Det var stor overlap av artikler i de tre databasene, og det viste seg at det bare var 19 ulike artikler totalt. Av disse inkluderte jeg bare skandinavisk og engelskspråklige originalstudier med RCT-design og med pasienter i alle aldre, klassifisert etter diagnostiske kriterier for CFS/ME. Eksklusjonskriterier var pasienter med andre alvorlige somatiske lidelser, for eksempel kreft. 13 artikler ble ekskludert fordi en RCT omhandlet tumor-relatert kronisk tretthet og de andre var enten pilot-studier (to stykker), ukontrollert klinisk forsøk (et stykke), en del av større kohort studie (et stykke), ikke-randomiserte kontrollerte forsøk (to stykker), eller oppfølgingsstudier eller studier som brukte data fra tidligere RCTs for å finne nye aspekter ved behandlingen av CFS (seks stykker). Til slutt hadde jeg bare seks RCTs (9, 11-15), som denne oppsummeringen baseres på. Noen av de ekskluderte studiene (24-28) vil imidlertid bli kort omtalt i diskusjonsdelen fordi de viser interessante vinklinger av problematikken og kunne danne basis for videre forskning på område.

Fem av de seks RCTs baserte seg på CDC-1994 kriteriene (9, 11, 12, 14, 15). Én RCT (13) brukte F48.0 neurasteni kriterier, men man fant ut at 65 av alle 72 inkluderte pasienter i tillegg oppfylte Oxford kriteriene og 29 av 72 oppfylte CDC-1994 kriteriene. Kun to av de seks RCTs (14, 15) var enkeltstudier gjort på barn og ungdom med CFS etter CDC-1994 kriteriene, og de undersøkte behandlingseffekt av CBT etter to ulike behandlingsprotokoller. De resterende fire RCTs (9, 11-13) var enkeltstudier gjort på voksne med CFS etter CDC-1994 eller neurasteni kriteriene. En av disse undersøkte effekten av veiledet selvinstruksjon basert på CBT, en – CBT gruppeterapi (inkl. GET) og mirtazapine, en – CBT gruppeterapi (inkl. GET), og en – GET. I to studier av voksne er det ikke oppgitt at CBT ble gitt etter protokoller Ingen RCT som undersøkte effekten av pacing ble funnet.

I tillegg foretok jeg søk med de samme søkeordene i Cochrane Library og PubMed i samme tidsperiode, og her begrenset jeg søket til å omfatte kun systematiske oversikter publisert de siste fem årene. I PubMed gjorde jeg dette ved å kombinere de ovenfor nevnte søkeordene med AND systematic[sb]. Dette ga ni treff i PubMed, et treff i Cochrane Reviews, fire treff i Other Reviews, og totalt 11 ulike treff. Tre av disse var RCTs og ble ekskludert. Ytterligere to oversikter ble ekskludert – en fordi den ikke oppga søkemetode, og en fordi det viste seg at en av de andre systematiske oversiktene (16) var samme, men nyere og mer oppdatert versjon. En oversikt (20) som ikke oppga søkemetode ble imidlertid inkludert fordi den belyste spørsmålet om pacing og GET. Alle de ekskluderte artiklene var fra treffet i PubMed. I tillegg var tre selvvalgte systematiske oversikter (2, 18, 19) inkludert. Til slutt hadde jeg ni systematiske oversikter (2, 16-23) som vil bli omtalt i diskusjonsdelen.

RESULTATER

En RCT fra 2008 (12) undersøkte effekten av **veiledet selvinstruksjon basert på CBT** versus **venteliste kontroll** hos 169 **voksne** med CFS etter CDC-1994 kriteriene. Intervensjonen varte minst 16 uker, lengre hvis pasienten hadde satt seg langtidsmål. Klinisk signifikant bedring var definert som RCI>1.96 & CIS-fatigue <35. Resultatene fra studien viste signifikant reduksjon av utmattelse (CIS fatigue) og funksjonell handikap i alle områder (SIP8), samt signifikant økning i fysisk funksjon (SF-36 physical function) og større

antall pasienter med klinisk signifikant bedring etter intervensjonen sammenlignet med ventelistekontroll. Det var imidlertid signifikant negativ interaksjon mellom funksjonelt handikap i alle områder (SIP8) og behandlingseffekten, og behandlingseffekten var mer enn halvert for SIP8 >1SD over gjennomsnittet. Det betyr at denne form for intervensjon er effektiv behandling for lettere former av CFS, mens mer handikappede pasienter har mindre nytte av en slik veiledet selvinstruksjon.

En annen RCT fra 2008 (13) undersøkte behandlingseffekten av placebo-kontrollert **mirtazapine** (antidepressivum med positiv effekt på både søvnforstyrrelser og depresjon) og **omfattende CBT gruppeterapi (CCBT)** alene & i kombinasjon hos 72 **voksne** med neurasteni diagnose. 29 av pasientene hadde også CFS etter CDC-1994 kriteriene og 65 hadde – CFS etter Oxford kriteriene. CCBT bestod av 1.5 timer/uke CBT og 1.5 timer/uke kroppsbevissthet gruppeterapi og inkluderte i tillegg individualisert **GET** og føring av aktivitets-dagbok. Standard mirtazapine dose var 45mg, men den kunne justeres nedover avhengig av bivirknings-profil. Studiet viste at CBT er en effektiv og bedre behandling for neurasteni enn mirtazapine eller placebo alene, og at effekten øker ved tillegg av mirtazapine, og at administrasjonsrekkefølgen spiller en viktig rolle med ”12 CBT etterfulgt av 12 uker mirtazapine” som den beste. Dette var bedring av utmattelse (The fatigue scale) og sykdommens alvorlighetsgrad & bedring (CGI) etter 12 og 24 uker, samt depresjon (HRSD) og generell helse status (SHC pseudoneurology) etter 24 uker. Unntak var helse relatert livskvalitet (SF-36 mental) som viste lett, men signifikant bedring i ”24 uker mirtazapine & 0+12 uker CBT” gruppen, som kan skyldes at mange neurasteni pasienter klager over søvnforstyrrelser, samt medikamentets antidepressiv virkning. Pasientene viste aktivitetsunngåelsesatferd pga misoppfatninger av deres sykdom, og CBT siktet å forandre disse. I løpet av 24 uker ble sykdomsoppfatningene (IPQ-R) endret fra en enkel og stiv til en mer kompleks og åpen forståelse av neurasteni som lidelse, dens symptomer og etiologi (tilsvarende reduksjon i IPQ-R's tidslinje, sykdoms konsekvenser & sammenheng). Disse endringene viste seg i alle grupper, som man kunne forvente siden alle fikk CBT. Det var ellers ingen signifikant bedring i kardio-respiratorisk form (The Åstrand-Rhyming test) etter 12 og 24 uker, selv om dataene viste tendens til generell bedring i alle grupper. Korrelasjonsanalyse viste signifikant korrelasjon mellom CGI-I & CGI-S. Alle som tok mirtazapine og 45 % som tok placebo rapporterte minst en bivirkning, uavhengig av dose eller bivirkningens lengde. De fire hyppigste bivirkninger til mirtazapine var sedasjon, appetitt- og vektøkning og restless leg syndrom, mens for placebo – hodepine, sedasjon, vektøkning og insomnia.

En RCT fra 2006 (9) sammenlignet effekten av **CBT gruppeterapi (omfattende GET), ”opplæring og støtte” gruppeterapi (EAS)** og **standard medisinsk behandling i primærhelsetjenesten (SMC)** på 153 **voksne** pasienter med CFS etter CDC-1994 kriteriene. Gruppeterapien bestod av åtte møter a to timer hver 14.dag over 16 ukers periode. EAS og SMC gruppene tjente som placebo-/kontrollgrupper, der den første av dem kontrollerte for uspesifikke effekter av terapi og hadde fokus på fri diskusjon, å dele erfaringer, gi støtte og lære om relaksasjonsteknikker, samt avvise kondisjonstrening. Et mangfold av utfall ble registrert og målt - symptomenes alvorlighetsgrad (utmattelse vha. Chalder fatigue scale, smerte, kognitiv underskudd, angst og stemningslidelser som depresjon vha. HADS), samlede funksjonsevne & livskvalitet, fysisk ytelse & utholdenhet, andre psykiatriske lidelser, bruk av helsetjenestens ressurser (hyppighet av konsultasjoner i primærhelsetjenesten, henvisninger til sekundærhelsetjenesten, alternative praktiserende leger/ utøvere, medikamenter, osv), ettergivelse &

aksept av intervensjonene (drop-out rate) og arbeidsstatus. Livskvalitet ble målt ved hjelp av SF-36 mental & physical som var det primære utfallsmålet, samt fysisk ytelse (incremental shuttle walk test, walking speed, perceived fatigue), HADS, GHQ, Chalder fatigue scale og HUI. Kognitive symptomer underskudd ble målt ved hjelp av "mood (alertness, hedonic tone, anxiety), recall (total words recalled, correct, incorrect), simple reaction time (reaction time, trials completed) and repeated digits detection (reaction time, hit rate, false alarms)". Vellykket resultat ble definert som 15 % økning over baseline score. Kun tre utfallsmål viste signifikant forskjell mellom gruppene – SF-36 mental helse, Chalder fatigue scale og walking speed. CBT gruppen hadde signifikant høyere mental helse skår, mindre utmattelse raskere ganghastighet enn pasientene i SMC gr. Pasienter i CBT gruppen gikk også fortere & var mindre utmattet enn pasientene i EAS gruppen. Ingen andre statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ble funnet (heller ikke med hensyn til SF-36 physical), selv om CBT viste en tendens mot bedring i mange utfallsmål. Det var ingen signifikant forskjell mellom gjennomsnittlige scorere og % andel ved seks og 12 måneders oppfølging, altså de forble uforandret. Det eneste unntaket var "ganghastighet" som viste ytterligere signifikant økning i alle grupper i perioden mellom seks og 12 måneders oppfølging. Mønsteret mellom gruppene ble heller ikke signifikant forandret i perioden mellom seks og 12 måneders oppfølging, dvs. gruppene forble signifikant forskjellige med hensyn til de tre utfallsmålene, slik det er beskrevet ovenfor. Ved start hadde 30 % av pasientene SF-36 physical score innen normal område & 52 % av pasientene hadde SF-36 mental score innen normal område. Ved 12 måneders oppfølging var % andelen med SF-36 physical health score innen normal område som følgende – 46 % i CBT gruppen, 26 % i EAS gr. og 44 % i SMC gr. Lignende, ved 12 måneders oppfølging var % andelen med SF-36 mental health score innen normal område som følgende – 74 % i CBT gr., 67 % i EAS gr. og 70 % i SMC gr. Andelen i % med minst 15 % økning i SF-36 physical health score var 32 % i CBT gr., 40 % i EAS gr., 49 % i SMC gr., mens andelen i % med minst 15 % økning i SF-36 mental score var 64 % i CBT gr., 60 % i EAS gr., 53 % i SMC gr. Kost/effekt analysen viste seg å være vanskelig & det er ingen pålitelige konklusjoner. Gruppe CBT ga altså ikke den forventete bedring i det primære utfallsmålet og signifikant mange klarte ikke å oppnå scorere innenfor normal område etter intervensjonen. Imidlertid var det signifikante bedringer i noen områder. CBT var effektiv i behandlingen av symptomer som utmattelse, mental funksjon og fysisk fitness ved CFS/ME. Den viste seg å være like effektiv som individuell terapi brukt i enkelte forsøk. Den klarte imidlertid ikke å bedre kognitiv funksjon eller livskvaliteten. Det var også bevis for bedring i EAS gruppen, som tyder på at det også er begrenset verdi i ikke-spesifikke effekter av behandling. Videre forskning trengs ikke minst med tanke på utfallsmål.

En annen RCT fra 2006 (14) utført på 92 Egyptiske **ungdom** med CFS etter CDC-1994 kriteriene med minst seks måneders varighet og alvorlige symptomer på utmattelse og funksjonssvikt (CIS > 40 %) sammenlignet effekten av **CBT etter to protokoller** for henholdsvis passive og relativt aktive pasienter **kombinert med biofeedback** og effekten av kun **symptomatisk behandling (kontrollgruppe)**. Terapien bestod av 40-60 økter over 18 måneder (en-to økter per uke med gradvis nedtrapping). Ved start var forekomst av CFS-symptomer som følgende - utmattelse (95.8 %), hodepine (67.7 %), myalgi (50 %), abdominal diskomfort (40.6 %), søvnforstyrrelser (32.3 %) & andre (43.8 %). Noen hadde minst to symptomer samtidig. De fleste var "aktive". Ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene ble funnet. Etter 18 måneder (dvs. postterapi) viste begge grupper bedring i utmattelse (Fatigue assessment scale) & skolegang (varighet av skoleopphold i timer per måned), men kun bedringen i CBT gruppen var

signifikant. Utømmelsen var signifikant lavere & skolegang var signifikant høyere i CBT gruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Noen selvrapporterte CFS-symptomer (4-point Likert scale) som utømmelse, myalgi og hodepine minsket signifikant i CBT gruppen. Imidlertid bør ikke det legges stor vekt på CFS-symptomene siden disse ble analysert uavhengig og deltagerne telt multiple ganger, noe som kunne vært kilde for bias.

En RCT fra 2005 (11) undersøkte effekten av **gradert treningsterapi (GET)** versus **kontrollgruppe** hos 49 **voksne** pasienter med CFS etter CDC-1994 kriteriene. Pasientene i kontrollgruppen fikk standard medisinsk behandling og råd om diet, stress, CFS symptomer og liknende fra deres CFS spesialist allmennlege. GET pasientene fikk gradert treningsterapi en gang per uke i 12 uker etter individuell treningsplan. Initial intensitet ble satt på 40 % av VO₂ max (ca 50 % max puls) i 10-15min fire-fem ganger i uken. Pasientene måtte observere pulsen under trening. Målet for de første seks uker var å øke lengden på treningsøkten med tre-fem min/uke, mens målet de siste seks uker var å øke intensitet med fem pulsslag/min/uke. Endelig mål var å kunne trene 30min fem ganger/uke, 80 % av forventet maksimal puls (70 % av VO₂ max). I likhet med kontrollgruppen fikk de standard medisinsk behandling fra deres CFS spesialist allmennlege. Signifikant flere i GET gruppen enn i kontroll gruppen rapporterte klinisk global bedring (= primært utfall; Self-rated global improvement change score) etter 12 uker. Begge grupper viste bedring i scorer for fysisk og mental utømmelse og fysisk funksjon (= sekundære utfall; henholdsvis 14-item Fatigue scale og SF-36 physical functioning) etter 12 uker, men GET gruppen hadde signifikant lavere gjennomsnittlige scorer sammenlignet med kontrollgruppen for fysisk utømmelse, mental utømmelse & total utømmelse. Til tross for at GET gruppen rapporterte høyere nivåer av fysisk funksjon enn kontroll gruppen etter 12 ukers behandling, var det ingen signifikans forskjell mellom gruppene på dette området. 68 % av GET pasientene klassifiserte GET som "effektiv eller meget effektiv" og "bedre eller mye bedre enn annen utprøvd behandling". Ved seks måneders oppfølging hadde GET gruppen opprettholdt gevinsten de hadde fått etter 12 uker med GET. ANOVA analyse viste at GET gruppen var fortsatt statistisk mindre fysisk utømmet enn kontroll gruppen, mens det var ingen signifikans med hensyn til mental utømmelse & fysisk funksjon. Intention-to-treat analyse viste fortsatt statistisk signifikant effekt av gruppetilhørighet på rapportert global bedring og fysisk utømmelse etter 12 ukers behandling. Gruppetilhørighet viste videre tendens til å være prediktor for mental utømmelse, mens den var ingen signifikant prediktor for fysisk funksjon. GET er altså effektiv behandling for CFS med signifikant effekt på global bedring og fysisk og mental utømmelse og mindre effekt på fysisk funksjon. Dessuten viste resultatene at **mekanismen for bedring etter GET** virket å være psykologisk framfor fysiologisk. Redusert symptom fokusering (the illness management questionnaire – focusing on symptoms subscale) & økt evne til å anstrenge seg (↑ % of predicted pulse) hadde stor betydning for behandlingsresultatet og bruk av pulsmonitorer kan hjelpe prosessen siden den minsker symptomfokusering. Bedring av pasientens sykdomsoppfatninger (IPQ-R) og kondisjon (VO₂ maks) viste seg å være mindre påvirket av GET og dermed mindre viktig, men hvis en pasient har bedre kondisjon eller endrer sine oppfatninger, så virker det som om de bedrer sin fysiske funksjon og utømmelsesfølelsen signifikant. Altså, det kan være lurt å inkludere kognitive elementer i GET.

En annen RCT fra 2005 (15) undersøkte effekten av **umiddelbar CBT** versus **venteliste** tilstand hos 69 **ungdommer** med CFS etter CDC-1994 kriteriene med minst seks måneders varighet og alvorlige

utmattelse (CIS-fatigue ≥ 40) og funksjonssvikt (SF-36 physical functioning ≤ 65). CBT bestod av 10 individuelle økter over en periode på fem måneder. Pasientenes foreldre ble involvert i behandlingen, særlig hvis barnet var yngre enn 15 år. Det ble brukt **to behandlings protokoller** – en for relativt aktive pasienter, og en for passive pasienter. De aktive pasientene måtte akseptere sin nåværende tilstand, redusere sin aktivitet og lære å respektere sine grenser. Etter oppnådd balanse kunne de på nytt gradvis øke sin aktivitet. De passive pasientene derimot måtte snarest mulig begynne å øke sin aktivitet. Venteliste pasientene kunne til forskjell fra CBT pasientene gjennomgå andre undersøkelser og behandling. Klinisk signifikant bedring ble definert som reliable change index > 1.96 , CIS-fatigue < 35.7 , økning på ≥ 50 eller end score på ≥ 75 for SF-36 physical functioning, fulltids skolegang og selvrapportert bedring "Jeg har blitt fullstendig helbredet" eller "Jeg føler meg mye bedre". Etter fem måneder viste begge gruppene bedring i alle tre primære utfallsmål, men CBT gruppen rapporterte signifikant større reduksjon i utmattelse (CIS-fatigue) og funksjonssvekkelsen (SF-36 physical functioning) og signifikant større økning i skolegang (% of regular school hours attended in previous week) enn venteliste gruppen. CBT gruppen rapporterte også signifikant større reduksjon i forekomsten av tretthetsfølelse etter trening, konsentrasjonsproblemer, ikke-uthvilende søvn, myalgi & hodepine. Mens CBT pasientene rapporterte redusert forekomst i alle ni symptomer (4-point Likert scale), rapporterte venteliste pasientene økt forekomst av konsentrasjonsvansker, ikke-uthvilende søvn & myalgi. For alle primære utfallsmålene – utmattelse, fysisk funksjon, full skolegang – og for selvrapportert bedring var andelen av pasienter med klinisk signifikante bedringer signifikant større i CBT gruppen. 58 % av CBT pasientene returnerte til fulltids skolegang sammenlignet med 11 % før behandlingen. Det var ingen signifikante forskjeller i alle primære utfallsmål mellom pasienter behandlet med henholdsvis passiv eller aktiv protokoll. Bedringen viste seg å være større i denne studie sammenlignet med en tidligere studie, som brukte kun en protokoll². Fullstendig lindring av tilleggssymptom kreves ikke for helbredelse/bedring.

Tabell Resultatene fra de 6 RCTs

RØD = bedring BLÅ = ingen bedring eller ingen signifikant forskjell fra kontrollgr.	Knoop 2008 (12)	Stubhaug 2008 (13)	O'Dowd 2006 (9)	Al-Haggar 2006 (14)	Moss-Morris 2005 (11)	Stulemeijer 2005 (15)
	CDC-1994	neurasteni	CDC-1994	CDC-1994 (≥ 6 mndr)	CDC-1994	CDC-1994 (≥ 6 mndr)
	voksne	voksne	voksne	ungdom	voksne	Ungdom
	veiledet selvinstruksjon basert på CBT vs. venteliste	CBT gruppeterapi (inkl. GET)* vs. mirtazapine vs. placebo; "12 uker CBT gruppeterapi (inkl. GET) etterfulgt av 12 uker mirtazapine"* vs. andre kombinasjoner;	CBT gruppeterapi (inkl. GET) vs. "opplæring og støtte" gruppeterapi (EAS) vs. standard medisinsk beh i primærhelsetjenesten (SMC)	CBT etter to protokoller kombinert med biofeedback vs. symptomatisk behandling	GET vs. standard medisinsk behandling	CBT etter to protokoller vs. Venteliste
UTMATTELSE	↓ (CIS fatigue)	↓ (The fatigue scale)	↓ (Chalder fatigue score)*	↓ (Fatigue assessment scale)	↓ (14-item fatigue scale)	↓ (CIS fatigue)
FUNKSJONELL	↓ (SIP8)					

² (Prins et al. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2001; 357:841-7)

HANDIKAP i alle områder						
FYSISK FUNKSJON	↑ (SF-36 physical function)	↔ (kardiorespiratorisk form / Åstrand-Ryhming test)	↑ (gang-hastighet)*		<ul style="list-style-type: none"> ↔ (SF-36 physical function) ↔ (VO2 peak) 	↑ (SF-36 physical function)
KLINISK SIGNIFIKANT BEDRING	<i>Veiledet selvinstruksjon</i> var best med flere pasienter med klinisk signifikant bedring (RCI>1.96 & CIS-fatigue <35)		<i>CBT</i> var best med flere pasienter med klinisk signifikant bedring, men kun med hensyn til SF-36 mental (Minst 15% økning av baseline score)		<i>GET</i> var best med flere pasienter med klinisk signifikant bedring (selvrapportert klinisk global bedring. Klinisk bedring = "very much better" el. "much better")	<i>CBT</i> var best med flere pasienter med klinisk signifikant bedring (RCI >1.96, CIS-fatigue <35.7, økning på ≥ 50 eller end score på ≥ 75 for SF-36 physical functioning, fulltids skolegang og selvrapportert bedring "Jeg har blitt fullstendig helbredet" eller "Jeg føler meg mye bedre".)
GLOBALT INNTRYKK AV SYKDOMMENS ALVORLIGHETS-GRAD & BEDRING		↓ (CGI)				
DEPRESJON		↓ (HRSD)	↔ (HADS)			
GENERELL HELESTATUS		↓ (kun SHC pseudoneurology)				
LIVSKVALITET		↔* (SF-36 mental & physical)	<ul style="list-style-type: none"> ↑** (SF-36 mental) ↔ (SF-36 physical, fysisk ytelse i form av incremental shuttle walk test & perceived fatigue, HADS, GHQ, HUI) 			
SYKDOMS-OPPFATNINGER		bedre (IPQ-R)**			↔ (IPQ-R)	
KOGNITIV UNDERSKUDD			↔			
SKOLEGANG				↑ (skoletimer per måned)		↑ (skoletimer per forrige uke I %)
SELV-RAPPORTERTE TILLEGGS-SYMTOMER (4-point Likert scale)				↓ (utmattelse, myalgi & hodepine)* ↔ (artralgi, ømme)		↓ (tretthetsfølelse etter trening, konsentrasjonsproblemer, ikke-uthvilende søvn, myalgi & hodepine)

				lymfeknuter)*		↔ (hukommelsesproblemer, multiartralgi, sår hals, ømme lymfeknuter)
ANNET	Behandlingseffekten mer enn halvert for SIP8 >1sd over gjennomsnittet	*CBT er effektiv og bedre enn mirtazapine eller placebo alene, & effekten ↑ enda mer ved tillegg av mirtazapine, med "12 uker CBT etterfulgt av 12 uker mirtazapine" som den beste. Dette gjelder utmattelse & CGI (etter 12 & 24 uker), HRSD & SHC pseudoneurology (etter 24 uker). Unntak var SF-36 mental som viste lett, signifikant bedring i "24 uker mirtazapine & 0+12 uker CBT" gr. etter 24 uker. **gjelder alle grupper siden alle fikk CBT ***bivirkninger	* CBT bedre enn EAS & SMC ** CBT bedre enn SMC	* Det bør midlertid ikke legges stor vekt på dette siden CFS-symptomene ble analysert uavhengig og deltagerne telt multiple ganger, noe som kunne vært kilde for bias.	<ul style="list-style-type: none"> 68 % av GET pas. klassifiser-te GET som "effektiv eller meget effektiv" & "bedre eller mye bedre enn annen utprøvd beh." Mekanismen for bedring etter GET er psyko-logisk (↓ symptom fokusering og ↑ evne til å anstrenge seg) framfor fysiologisk (↑ fitness). 	<ul style="list-style-type: none"> Bedringen viste seg å være større i denne studie sammenlignet med en tidligere studie, som brukte kun en protokoll³ Fullstendig lindring av tilleggssymptomer kreves ikke for helbredelse/bedring.

DISKUSJON

OPPSUMMERING AV HOVEDFUNN

De seks RCTs registrerte ulike utfallsmål, og ofte brukte forskjellige målemetoder/skalaer for samme utfallsmål eller definerte ulikt enkelte utfallsmål. For eksempel ble utmattelse og fysisk funksjon målt med henholdsvis fire og tre forskjellige målemetoder, mens både livskvalitet og klinisk signifikant bedring ble definert på forskjellige måter i de ulike studiene.

Resultatene viser at **kognitiv atferdsterapi** er effektiv behandling mot **utmattelse** både hos ungdom og voksne med CFS. Den er bedre enn placebo, mirtazapine, standard medisinsk eller symptomatisk behandling eller venteliste tilstand alene, og effekten hos voksne øker enda mer ved tillegg av mirtazapine med "12 uker CBT etterfulgt av 12 uker mirtazapine" som den beste rekkefølgen. Den kan erstattes av veiledet selvinstruksjon med god effekt på utmattelsen hos voksne pasienter med lettere grad av CFS (SIP8 < 1 SD over gjennomsnittet).

Kun en av de to studiene gjort på ungdom målte **fysisk funksjon** (SF-36 fysisk) og den viste signifikant bedring. Når det gjelder voksne var det kun to av tre studier som viste bedring i fysisk funksjon. Den ene

³ (Prins et al. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2001; 357:841-7)

av disse viste at veiledet selvinstruksjon basert på CBT bedret signifikant SF-36 fysisk funksjon. Den andre studien viste at CBT gruppeterapi bedret fysisk funksjon i form av økt ganghastighet, men den klarte ikke å bedre SF-36 fysisk funksjon eller incremental shuttle walk. Studien som viste ingen bedring i fysisk funksjon (verken kardiovaskulær form eller SF-36 fysisk funksjon) undersøkte effekten av CBT alene eller i kombinasjon med mirtazapine.

Funksjonelt handikap i alle domener ble registrert i kun en studie, og resultatene viser at den kan bedres signifikant hos voksne pasienter med lettere former for CFS ved hjelp av veiledet selvinstruksjon basert på CBT.

Begge studier gjort på barn viste at signifikant flere ungdommer returnerte til fulltids **skolegang** etter CBT behandling.

Begge studier gjort på ungdom viste at kognitiv terapi bedret **selvrapporterte tilleggssymptomer** som tretthetsfølelse etter trening, myalgi og hodepine, mens den hadde ingen effekt på artralgi eller ømme lymfeknuter. En av disse to studiene viste i tillegg at ungdommene rapporterte sjeldnere om andre tilleggsplager som konsentrasjonsvansker og ikke-uthvilende søvn, mens den ikke hjalp mot hukommelsesproblemer eller sår hals.

Kun en studie registrerte **sykdomsoppfatninger (IPQ-R)** hos voksne og den fant ut at disse endres positivt som følge av CBT. En annen studie fant også ut at voksne pasienters **globalt inntrykk av sykdommens alvorlighetsgrad og bedring (CGI)** ble signifikant bedret som følge av CBT alene og at effekten øker enda mer ved tillegg av mirtazapine.

En studie som målte **kognitiv funksjon** hos voksne pasienter fant ingen signifikant bedring etter CBT behandling.

To av de studiene gjort på voksne målte **livskvalitet** og viste at CBT alene eller i kombinasjon med mirtazapine ikke medførte signifikant endring. Den ene studien viste at verken CBT alene eller etterfulgt av mirtazapine bedret SF-36 mental & fysisk. Imidlertid ble SF-36 mental lett, men signifikant bedret hvis man snudde rekkefølgen, altså 24 uker mirtazapine & 0+12 uker CBT". Den andre studien målte livskvaliteten ved hjelp av mange forskjellige målemetoder. CBT gruppeterapi bedret SF-36 mental og ganghastighet, men klarte ikke å bedre verken SF-36 fysisk funksjon, fysisk ytelse ved gangtest & opplevd fatigue, HADS (depresjon & angst), GHQ (general health) eller HUI.

Tre RCTs fant ut at signifikant flere pasienter oppnådde **klinisk signifikant bedring** etter enten CBT (voksne eller ungdommer) eller veiledet selvinstruksjon (ungdommer). Imidlertid var klinisk signifikant bedring ulikt definert og i den ene studien var det klinisk signifikant bedring kun med hensyn til SF-36 mental.

Videre ble **SHC pseudoneurology (generell helse status)** og **HRSD (depresjon)** bedre etter "12 uker CBT etterfulgt av 12 uker mirtazapine", mens **HADS (depresjon)** ble ikke bedret etter CBT gruppeterapi.

Konklusjonen er at CBT som gruppeterapi eller veiledet selvinstruksjon er effektiv behandling hos voksne med CFS med hensyn til utmattelse, funksjonelt handikap i alle områder, sykdomsoppfatning, globalt inntrykk av sykdommens alvorlighetsgrad og bedring, klinisk signifikant bedring og generell helsestatus. Imidlertid er behandlingseffekten mer enn halvert for pasienter med mer alvorlig CFS (SIP8 > 1 SD over

gjennomsnittet), og slike pasienter bør henvises til CBT hos spesialist. Effekten på fysisk funksjon og depressive symptomer er imidlertid usikker, og det er ingen påvist effekt på kognitiv svikt og livskvalitet. Videre øker effekten av CBT enda mer ved tillegg av mirtazapine og administrasjons rekkefølge ser ut til å være av betydning med "12 uker CBT etterfulgt av 12 uker mirtazapine" som den beste. Når det gjelder ungdommer så er CBT etter to protokoller effektiv behandling mot utmattelse, fysisk funksjon, manglende skolegang, enkelte selvrappporterte tilleggssymptomer og klinisk signifikant bedring. I følge forfatterne til den ene artikkelen var bedringen større med to ulike protokoller for aktive og inaktive enn når man brukte en protokoll i tidligere studier. Og fullstendig lindring av alle tilleggssymptomer kreves ikke for helbredelse/ bedring.

Gradert treningsterapi viste seg å være effektiv behandling mot **utmattelse** og det var signifikant flere pasienter med **selvrappportert klinisk global bedring**, men den klarte ikke å bedre **fysisk funksjon**. Mekanismen for bedring virker å være psykologisk i form av minsket symptom fokusering og økt evne til å anstrenge seg framfor fysiologisk. Endring av pasientens sykdomsoppfatninger og kondisjon viste seg å være mindre påvirket av GET og dermed mindre viktig, men hvis en pasient har bedre form eller endrer sine oppfatninger, så virker det som om de bedrer sin fysiske funksjon og utmattelsesfølelsen signifikant. Det kan altså være lurt å inkludere kognitive elementer i GET. Det ble også brukt pulsmonitører under trening, og dette menes å hjelpe prosessen siden den minsker symptomfokusering. I tillegg var tilfredshet blant pasientene forholdsvis stor, siden 68 % klassifiserte GET som "effektiv eller meget effektiv" og "bedre eller mye bedre enn annen utprøvd behandling".

Ingen RCT som omhandlet **pacing** ble funnet. Det virker imidlertid som at de to CBT protokollene som ble brukt hos barn og ungdom bruker GET og pacing i ulike kombinasjoner (14, 15). De overaktive pasientene måtte akseptere sin nåværende tilstand, redusere sin aktivitet og lære å respektere sine grenser, og dette kan tolkes som **pacing**. Etter oppnådd balanse kunne de på nytt gradvis øke sin aktivitet, som kan oppfattes som **GET**. De passive pasientene derimot måtte snarest mulig begynne å øke sin aktivitet som kan igjen oppfattes som **GET**. Altså, protokollen for aktive pasienter baserte seg først på **pacing** og deretter **GET**, mens protokollen for passive pasienter var basert på **GET**. Det var ingen signifikante forskjeller i alle primære utfall mellom pasienter behandlet med henholdsvis passiv eller aktiv protokoll (15), som kan bety at **pacing** og **GET** i rimelig kombinasjoner og doseringer er like effektive.

DISKUSJON AV HOVEDFUNN MOT ANNEN LITTERATUR

De systematiske oversikter oppsummerte effekten av ulike intervensjoner utprøvd på voksne og eventuelt ungdommer med CFS klassifisert etter flere ulike kriterier (CDC-1994, Oxford, Ausralske og andre). Flere av dem (16, 17) nevner problemet med mangelen på standardisert bruk av utfallsmål og målemetoder, som gjør det vanskelig å sammenligne resultatene om behandlingseffekt mellom studiene og lage meta-analyse.

Alle systematiske oversikter som oppsummerte effekten av flere ulike intervensjoner på pasienter med CFS og som ble tatt med i litteraturstudien konkluderte at CBT og GET var de eneste intervensjonene med dokumentert positiv effekt (2, 16, 18, 19). Effekten av immunmodulerende behandling er usikker og kan gi alvorlige bivirkninger (2). Også effekten av kosttilskudd, alternativ behandling og forlenget hvile er usikker (2, 18). Når det gjelder medikamentell behandling, så er det ingen sikre holdepunkter å anbefale medikamentell behandling, hvis det ikke samtidig foreligger annen sykdom som kan behandles med

medikamenter (2). Antidepressiver bør vurderes brukt hos pasienter med effektive lidelser, og trisykliske antidepressiva er særlig gode med tanke på deres analgetisk effekt (18). Ingen av de gjennomgåtte systematiske oversiktene har nevnt effekt av mirtazapine, noe som kan skyldes at både RCT'en og den nyeste systematiske oversikten ble begge publisert i 2008. En oversiktsartikkel (20) konkluderer at GET omfattende kognitiv atferdsmessige prinsipper er effektiv behandling for CFS, men man bør ikke overskride sin nåværende fysiske kapasitet for å unngå symptomforverring. CFS pasienter med fluktuerende eller overaktiv aktivitetsmønster kan ha nytte av GET, men bør evaluere sin fysiske form like før de skal trene og huske den fluktuerende karakter av sine symptomer. Passive CFS pasienter trenger regulert trenings regime, som er mild, gradert, fleksibel og overkommelig med det målet å øke deres daglige funksjon. Konklusjonen baserte seg blant annet på en RCT, som viste at individuell skreddersydd treningsprogram basert på GET og pacing var mer effektiv enn relaksasjon og fleksibilitetstrening hos pasienter med CFS. Ingen frafall ble rapportert. Dette bekrefter kommentaren om pacing i resultatdelen.

Flere systematiske oversikter (2, 16-18) konkluderer at **utmattelsen** hos CFS pasienter kan behandles effektiv med CBT (dokumentasjon for både ungdom og voksne) eller GET (dokumentasjon for voksne), som stemmer godt overens med hovedfunnene. CBT er mer effektiv behandling for utmattelse enn standard medisinsk behandling og andre psykologiske terapiformer (relaksasjon, rådgivning, støtte) (17). Imidlertid var dokumentasjonen for effekten på utmattelsen ved oppfølging (ca en-sju måneder postterapi) inkonklusiv. CBT og treningsterapi var like mye effektive i behandlingen av utmattelse. CBT kombinert med andre intervensjoner som biofeedback, sovehygiene, relaksasjon og aerobisk trening viste seg dessuten å være mer effektiv i å redusere utmattelsen enn vanlig medisinsk behandling, som støtter funnene fra studiet gjort på egyptiske barn hvor de fant positiv effekt av CBT kombinert med biofeedback. En meta-analyse (21) fant imidlertid at CBT hadde moderat behandlingseffekt med størst effekt på fysisk utmattelse og mindre effekt på mental utmattelse, som kan skyldes større fokus på gradvis økning i fysisk aktivitet, og mindre fokus på mentale aktiviteter som lesing, dataspill, osv.

De ulike oversiktsartiklene (2, 16-18) angir sprikende resultater med hensyn til effekten av CBT på **fysisk funksjon**, mens det er enighet om den positive effekten av GET på fysisk funksjon (16, 18). Unntaket er effekten av CBT på fysisk funksjon hos barn/ungdom, som konkluderes å være positiv i alle oversiktsartikler (2, 16). Disse resultatene støtter hovedfunnene om CBT, men motstrider til resultatene fra RCT'en (11) som viste manglende effekt av GET på fysisk funksjon.

Flere systematiske oversikter, som har sett på effekten av CBT på **livskvaliteten**, rapporterer sprikende resultater. Noen oversikter viser at CBT kan ha positiv effekt postterapi, men effekten ved senere oppfølging er usikker (16, 17). Også en annen systematisk oversikt konkluderer at det er usikkert om CBT er mer effektiv i å bedre livskvaliteten enn standard behandling (18). Kun rapport fra Kunnskapssenteret (2) konkluderer at CBT har positiv effekt på livskvalitet. GET ble funnet å ha manglende effekt på livskvaliteten (2). Altså gir CBT ikke tilfredsstillende bedring i livskvalitet.

En systematisk oversikt (16) viste at CBT hadde positiv effekt på **global bedring** og **helse, symptomer, emosjonell distress** og **flere pasienter ble helbredet**, men den hadde mindre effekt på **depresjon** og den

langvarige effekten (fem år) var ikke signifikant forskjellig fra kontrollgruppen i en RCT. Liknende fant en meta-analyse (17) at effekten av CBT på depresjon, angst, psykologisk distress og arbeidsfunksjon var usikker, og man vet heller ikke om CBT påvirker mentalt helse (2). GET kan på den andre siden bedre **generell helse, fysiologiske målinger og symptomer** (16), men den har heller ikke vist bedring i depresjon og det er stort frafall især for trening med høy intensitet (2). Dette støtter hovedfunnene om usikker effekt av CBT på depresjon.

En systematisk oversikt (22) fant ut at ambulante og inneliggende **rehabiliteringsprogrammer** på voksne og ungdom med CFS kan føre til bedring i symptomer, livskvalitet og funksjon. Et rehabiliteringsprogram for inneliggende CFS pasienter inkluderte CBT og GET og viste seg å være mer effektiv for postinfeksiøs CFS enn ikke-infeksiøs CFS. Et annet lovende rehabiliteringsprogram brukte integrerende tilnærming som inkluderte målsetting, kontakt og rådgivning med andre CFS pasienter, aspekter av kognitiv atferdsterapi, selvhjelps trening og helseopplysning. Det bedret symptomenes alvorlighetsgrad i det korte løp, samt livskvaliteten over tid.

Det er mangel på dokumentasjon for ungdom/barn og de aller sykeste som ikke kan komme seg til behandling (2, 16). CBT og immunoglobulin G er de eneste intervensjonene undersøkt hos **barn/ungdom**, og CBT har vist positiv effekt på utmattelsen, tilleggssymptomer, fysisk funksjon og skolegang. Ingen studier har vært gjort på **de aller sykeste** som ikke kunne komme til behandling. Rapport fra kunnskapssenteret (2) nevner en studie med lav metodisk kvalitet som viste at 78 % returnerte tilbake til skolen etter gradvis økning av fysisk og kognitiv aktivitet kombinert med fritidsaktivitet og mindre hvile. Disse konklusjonene er i overensstemmelse med hovedfunnene og det faktum at det ikke ble funnet en RCT som undersøkte effekten av GET hos barn og ungdom med CFS.

De fleste funnene fant altså støtte i de systematiske oversikter. Unntaket var fysisk funksjon etter GET terapi – RCT'en (11) viste ingen signifikant bedring, mens alle systematiske oversiktene rapporterte bedring postterapi.

Selv om CBT og GET har blitt funnet å ha positiv effekt på CFS pasienter, så blir ikke alle fullstendig helbredet (19). Flere **faktorer** kan forutsi dårlig respons på CBT – lav sosial eller yrkes funksjon før sykdomsdebut, lav kontrollfølelse over symptomene, passiv aktivitetsmønster, symptomfokusering, tidlig pensjon av medisinske årsaker, krav på handikaprelatert profittering, postterapi tro på aktivitetsunngåelse. Videre viser pasienter med CFS etter Oxford kriteriene større bedring postterapi enn pasienter med CFS etter CDC-1994 (21). Sykdomsvarighet er derimot ikke av betydning for behandlingseffekten (19, 21), og det er heller ikke antall terapi timer, som er i overensstemmelse med at pasientene fortsetter å bli bedre med tiden (21). En meta-analyse (21) fant ingen forskjell mellom effekten av gruppe CBT sammenlignet med individuell CBT, mens en annen meta-analyse (17) viste individuell CBT å være overlegen gruppe CBT. CBT kan effektivt gis av mindre erfarne terapeuter utenfor spesialistavdelingen så lenge de blir fullt overvåket (18). GET har høyere frafall enn CBT og prediktorer for responsen på GET er medlemskap i selvhjelpsgruppe, profittering på det å være syk og dysfori, mens igjen er symptomenes grad og sykdomsvarigheten uten betydning (19). Placebo responsen i CFS er lav og psykologisk-psykiatriske intervensjoner har lavere placebo respons, som muligens skyldes pasientens

forventninger (23). Det er derfor behov for å øke de ikke-spesifikke effektene (altså placebo responsen) i behandlingen av CFS pasienter i form av bedret lege-pasient forhold, formidle håp, osv.

Noen interessante resultater ble funnet i henholdsvis **oppfølgings- og post-hoc studier og ikke-randomiserte kontrollerte enkeltstudier**. Man kan ikke sette altfor stor fokus på deres resultater med hensyn til svak studiedesign, men de introduserer interessante aspekter ved dataen og kan være kilde for framtidig forskning. En studie (24) viste at nivået av utmattelse & fysisk funksjon hos ungdommer før CBT terapi ikke forutsa nivået av utmattelse ved oppfølging for pasienter som fikk CBT. Imidlertid jo mer utmattet moren var, jo mer negativ behandlingseffekt hadde ungen. Ingen signifikant korrelasjon ble funnet mellom farens utmattelses nivå før CBT & ungens utmattelse ved oppfølging etter å ha fått CBT, til tross for at flere fedre var ekstremt utmattet ved baseline. Dette kan bety at hos denne pasienten gruppen kan det være aktuelt å behandle moren. En annen studie (25) fant ut at CFS pasienter som får CBT som en del av en RCT viser signifikant større bedring i både utmattelse og sosial adaptasjon enn pasienter som får CBT som en del av rutinemessig klinisk praksis. Mulige årsaker er pasient seleksjon, faktorer med hensyn til terapeuten, bruken av behandlingsprotokoll og behandlingsvarighet. Leger bør også ta hensyn til forebyggingen av tilbakefall, adekvat oppfølging & oppmuntring av pasientene til å fortsette med CBT etter avsluttet behandling. En post-hoc studie (26) viste at både ungdommer og voksne med CFS rapporterer bedring i kognitiv dysfunksjon (konsentrasjon, selv-observert effekt av kognitiv dysfunksjon på daglig funksjon, hukommelse) etter CBT, men ingen signifikant effekt av CBT på neuropsykologisk testprestasjon ble funnet. En annen post-hoc studie (27) undersøkte CBT's virkning på CFS smertesyntomer hos voksne og barn/ungdom med CFS. Pasientene ble delt i "helbredet" og "ikke-helbredet" grupper. Helbredelse ble definert som oppnåelse av postterapi utmattelsesnivå innen normalt område. Helbredete voksne og ungdommer rapporterte signifikant reduksjon av smerteintensiteten sammenlignet med ikke-helbredete pasienter, og helbredete pasienter også hadde færre smertelokalisasjoner postterapi. Reduksjonen i utmattelsen postterapi forutsa endringen i smerteintensiteten og hos voksne var høyere smerteintensitet før terapi prediktor for negativ behandlingsutfall. En post-hoc studie (28) basert på data fra en tidligere RCT konkluderte at det er ingen signifikante forskjeller i utmattelsesnivå og funksjonssvekkelse etter CBT behandling mellom pasienter med og uten psykiatrisk lidelse.

METODEMESSIGE SVAKHETER MED OPPGAVEN

Det er flere metodemessige svakheter med oppgaven. For det første ble søket gjort i kun tre databaser og den ble begrenset til siste fem år og engelsk eller skandinavisk språklige artikler. Litteraturstudien baserer seg derfor på et begrenset antall artikler – kun seks RCTs ble funnet og kun to av dem undersøkte behandlingseffekt hos barn og ungdom. Vi fant ingen undersøkelser av de aller sykeste, som ikke kan komme til behandling. Mange av enkeltstudiene baserte seg dessuten på et forholdsvis begrenset antall pasienter, selv om de fleste nådde den på forhånd bestemte effektstørrelsen. Dessuten var det en god del frafall underveis, især utalt blant GET pasientene. Alt dette kan være kilde for bias. Et stort problem har imidlertid vært mangelen på konsensus blant fagfolk og forskere med hensyn til diagnostiske kriterier, aktuelle utfallsmål og målemetoder. De fleste enkeltstudier og systematiske oversikter omhandler pasienter med CFS klassifisert etter ulike diagnostiske kriterier. Dette kan ha betydning for hvilken pasientgruppe konklusjonene om behandling generaliseres til og ha betydelige

behandlingsmessige konsekvenser. Sykdomsvarigheten varierte også noe, men dette ble vist å ha mindre verdi som prediktor for behandlingsresultat. Det er usikkert i hvilken grad funnene om behandlingseffekten kan generaliseres til alle CFS/ME pasienter. Mangelen på standardisering av utfallsmål og målemetoder var også lett identifiserbar. Dessuten ble noen utfallsmål definert på flere ulike måter. Følgelig var det vanskelig å sammenligne resultater fra flere studier og trekke konklusjonen, og dette begrenser også mulighetene for å legge dataene sammen i en meta-analyse. Videre kunne man observere enkelt variasjon i CBT behandlingen som ble utprøvd i de forskjellige studiene – ikke minst med hensyn til antall behandlingsprotokoller brukt og form (individuell vs gruppeterapi, spesialist vs. ikke-spesialist, intensitet, osv). Begge RCTs hos barn brukte ulike ehandlingsprotokoller for aktive og inaktive barn, og de fant større positiv effekt på utfallsmål sammenlignet med tidligere RCTs hos barn som brukte kun en protokoll. Det ble ikke nevnt i de tre RCTs på voksne hvor mange protokoller man brukte, og dette kan ha hatt betydning for noe dårligere respons på CBT hos denne pasientgruppen. Selv om dette gjør det vanskeligere å sammenligne resultatene, så kan man allikevel argumentere for nytten av å prøve ut noe forskjellige CBT programmer. Til slutt var det ikke nevnt i de fleste RCTs om den som bedømte pasientene var blindet, og kun en RCT kontrollerte for placeboeffekten av terapi.

KONSEKVENSER FOR KLINISK PRAKSIS OG FRAMTIDIG FORSKNING

Hovedfunnene bekrefter at CBT og GET er effektiv behandling for CFS hos både voksne og barn/ungdom og fortsatt er de eneste behandlingsformene med dokumentert effekt på utmattelsen og enkelte andre tilleggssymptomer. Ingen primærstudier om pacing ble funnet, men det virker som om pacing inkluderes sammen med GET i ulike kombinasjoner i CBT behandlingen. Imidlertid har det ikke blitt funnet en eneste RCT som utforsket effekten av GET på barn og ungdom, selv om CBT ofte omfatter GET. Vi mangler kunnskap om de aller sykeste, som ikke kan komme seg til behandling. Og selv om behandlingen virker, blir allikevel ikke alle bra, og det fortsatt er stort frafall, især for GET med trening med høy intensitet (2). Det er derfor behov for mer forskning, for blant annet å belyse effekten av GET på barn og ungdom og ikke minst å undersøke effekten av ulike intervensjoner på de hardest rammede pasientene, som ikke klarer å komme seg til behandling. Videre er det få studier som sammenlikner effekten av CBT, GET, GET kombinert med kognitive elementer, veiledet selvinstruksjon basert på GET og dette kan også være aktuelt forskningsmål i framtiden. Noen av disse behandlingsformene er jo lettere gjennomførbare og tilgjengelige. Det er også stort behov for oppnåelse av konsensus blant fagfolk og standardisering av diagnostiske kriterier, utfallsmål og målemetoder/ skalaer, slik at det kan bli lettere å sammenligne resultater på tvers av studier, dra konklusjoner og interpolere funnene til enkelte pasientgrupper. Videre kunne man sammenlikne effekten av CBT av forskjellige intensiteter og opplegg (og lignende for GET) og lage retningslinjer til brukt i vanlig praksis, noe som kunne gi bedre behandlingsresultater som antydnet i en studie (25). Man kunne også undersøkt hvordan behandling av morens utmattelse påvirker behandlingsresultater hos barn og ungdom, og hvordan for eksempel CBT med økt fokus på både gradvis gjenoppretting av fysisk aktivitet og mentale aktiviteter virker på CFS pasienter, særlig på nevropsykologiske tester.

Det virker som om det ikke er stor forskjell mellom praksis i Norge og evidensbasert kunnskap med hensyn til behandlingen av voksne og barn/ungdom med CFS/ME siden både CBT og GET er den anbefalte terapiformen i landet, slik at hovedfunnene ikke har store konsekvenser for klinisk praksis. Imidlertid kunne man forbedret klinisk praksis ved å standardisere som allerede nevnt diagnostiske

kriterier og målemetoder og lage for eksempel sjekklister som skal raskt fange opp CFS pasienter i allmennpraksis siden det har vist seg at utmattelsesfølelse er et vanlig symptom på fastlegekontoret. Tidlig diagnostisering og gradering av CFS kan ha viktige behandlingsmessige konsekvenser for disse pasientene og spare dem for unødig lidelse, kronifisering og ytterligere forverring av tilstanden med tid. Det kan også være nyttig å lage nasjonale retningslinjer som skal veilede utredningen og behandlingen av CFS hele veien fra primær til spesialist helsetjenesten og ytterligere til rehabilitering og utskrivning. Man kan også lage "gradert" behandlingsopplegg, slik det ble foreslått av Knoop (12) – fra veiledet selvinstruksjon basert på CBT, råd om balansert livsstil, formidling av håp og oppmuntring av aktivitet til mer intensive former for behandling hos spesialist alt etter tilstandens alvorlighetsgrad. Andre viktige punkter er tillitsfull og godt legepasient kontakt, som viser seg å være viktig i denne pasientgruppen og opplæring av leger og pasienter om CFS/ME. Det kan også være nyttig med primærprofylakse på skolen eller arbeidsplassen i form av CBT opplæring, fremming av sunt og balansert livsstil og sørging for et godt skole/arbeidsmiljø.

KONKLUSJON

Kognitiv atferdsterapi (CBT) og gradert treningsterapi (GET) er de eneste intervensjonene funnet å være nyttige i behandlingen av CFS/ME pasienter. CBT gitt som gruppeterapi, individuell behandling eller veiledet selvinstruksjon kan være effektiv terapiform hos voksne med CFS med hensyn til utmattelse, funksjonelle handikap, sykdomsoppfatning, globalt inntrykk av sykdommens alvorlighetsgrad. Effekten på fysisk funksjon og depressive symptomer er imidlertid usikker, og det er ingen påvist effekt på kognitiv svikt og livskvalitet. Behandlingseffekten er dårligst blant de sykeste. Det er usikkert om individuell CBT har bedre effekt enn gruppe CBT. Effekten av CBT ser ut til å øke enda med tillegg av mirtazapine. For unge mennesker er CBT effektiv behandling mot utmattelse, fysisk funksjon, skolegang og enkelte selvrapporterte tilleggssymptomer. Det er gunstig å ha ulike behandlingsprotokoller for aktive og inaktive ungdommer. Mekanismen for bedring virker å være psykologisk i form av minsket symptomfokusering og økt evne til å anstrenge seg. Det er behov for mer forskning fordi ikke alle blir bra med CBT eller GET, det er mangel på dokumentasjon for effekten av GET på barn og ungdom, og det er total mangel på dokumentasjon for de aller sykeste som ikke kan komme seg til behandling. Det er behov for standardisering av diagnostiske kriterier og målemetoder.

ETTERORD

Jeg vil gjerne takke min veileder Egil W. Martinsen for god veiledning, gode råd, tålmodig drøfting av mine tekster og engasjementet som han har visst hele veien.

REFERANSER

1. www.legehandboka.no
2. Wyller VB, Bjørneklett A, Brubakk O, Festvåg L, Malt IFU, Malterud K, Nyland H, Rambøl H, Stubhaug B, Larun L. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom / myalgisk encefalopati (CFS/ME). ISBN 82-8121-097-4, Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 9, 2006.

3. Kreyberg S. Kronisk/postviralt utmattelsessyndrom. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 18, 2004; 124:2382-3
4. Lindblom B. Utmattningssyndrom, Stressrelaterad psykisk ohälsa. ISBN 91-7201-786-4, Socialstyrelsen. Artikkel nr: 2003-123-18. Bjurner och Bruno AB, Stockholm 2003.
5. Malt UF et al. Psykosomatiske lidelser. I: Malt UF, Retterstøl N, Dahl AA. Lærebok i psykiatri. ISBN: 82-05-28070-3, Gyldendal akademisk, Oslo 2006, s. 403-451.
6. Chalder T, Hussain K. Self Help For Chronic Fatigue Syndrome, A guide for young people. ISBN 1-904127-01-0, Blue Stallion Publications, UK 2002
7. World Health Organisation. ICD-10, Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer. ISBN: 82-00-45067-2, 1.utgave, 12.opplag, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2007, s. 168-170
8. Loge JH, Hem E. Kronisk tretthet. Tidsskr Nor Lægeforen nr. 14, 2002; 122
9. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavior therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 37
10. <http://www.mecfscanberra.org.au/docs/pacing.htm>
11. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome outcomes and mechanisms of change. J Health Psychol 2005; 10; 245; DOI: 10.1177/1359105305049774
12. Knoop H, van der Meer JW, Bleijenberg G. Guided self-instructions for people with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. The British Journal of Psychiatry (2008) 193, 340-341. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051292
13. Stubhaug B, Lie SA, Ursin H, Eriksen RE. Cognitive-behavioural therapy v. mirtazapine for chronic fatigue and neurasthenia: randomised placebo-controlled trial. The British Journal of Psychiatry (2008) 192, 217-223. doi: 10.1192/bjp.bp.106.031815.
14. Al-Haggar MS, Al-Naggar ZA, Abdel-Salam MA. Biofeedback and cognitive behavior therapy for Egyptian adolescents suffering from chronic fatigue syndrome. Journal of pediatric neurology 4 (2006) 161-169
15. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behavior therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomized controlled trial. 2005. Online bmj.com.
16. Bagnall AM, Hempel S, Chambers D, Orton V, Forbes C. The treatment and management of chronic fatigue syndrome (CFS) / myalgic encephalomyelitis (ME) in adults and children. Update of CRD Report 22. Centre for Reviews and Dissemination. 2007.
17. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome in adults (Review). Cochrane Database Syst. Rev. 2008 Jul 16; (3):CD001027
18. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. Clinical Evidence 2008; 08:1101
19. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. Occupational Medicine 2005; 55:32-39.
20. Nijs J, Paul L, Wallman K. Chronic fatigue syndrome: an approach combining self-management with graded exercise to avoid exacerbations. J Rehabil Med 2008; 40: 241-247

21. Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE, Bhullar N, Schutte NS. Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. Center for reviews and dissemination, 2008. *Clinical Psychology Review* 28 (2008) 736-745
22. Taylor RR. Rehabilitation programs for individuals with chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic fatigue syndrome*, 13:1, 41-55 (2006)
23. Cho HJ, Hotopf M, Wessely S. The placebo response in the treatment of chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 67:301-313 (2005)
24. Knoop H, Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Bleijenberg G. Efficacy of cognitive behavioural therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up of a randomized, controlled trial. *PEDIATRICS* Volume 121, Number 3, March 2008
25. Quarmby L, Rimes KA, Deale A, Wessely S, Trudie C. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: comparison within and outside the confines of a randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy* 45 (2007) 1085-1094
26. Knoop H, Prins JB, Stulemeijer M, van der Meer JW, Bleijenberg G. The effect of cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome on self-reported cognitive impairments and neuropsychological test performance. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78; 434-436
27. Knoop H, Stulemeijer M, Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Is cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome also effective for pain symptoms? *Behavior Research and Therapy* 45 (2007) 2034-2043
28. Prins J, Bleijenberg G, Rouweller EK, van der Meer J. Effect of psychiatric disorders on outcome of cognitive-behavioral therapy for chronic fatigue syndrome. *British Journal of Psychiatry* (2005), 187, 184-185